

아르기닌 또는 인산일수소나트륨이 수용액중에서 오메프라졸의 안정성에 미치는 영향 비교

심창구 † · 한용해 · 우종수* · 이창현*

서울대학교 약학대학 *한미약품 중앙연구소

Effect of Arginine or Sodium Phosphate Dibasic on the Stability of Omeprazole in Aqueous Solution

Chang Koo Shim †, Yong Hae Han, Jong Soo Woo* and Chang Hyun Lee*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

*Central Research Institute, Hanmi Pharm. Co., Ltd., Seoul 100-643, Korea

(Received May 29, 1993)

The stability of omeprazole in the aqueous solutions containing arginine or sodium phosphate dibasic (SPD) was examined at 30, 40 and 50°C. Arginine or anhydrous SPD was added to omeprazole solution (200µg/ml in distilled water) to yield 100µg/ml concentration of each. Then, the solution was kept at 30, 40 or 50°C for 90 hrs. Aliquots of the solution were withdrawn at specified time intervals and assayed by HPLC for intact omeprazole. The remaining percentage-time curves revealed that omeprazole was degraded rapidly as functions of time and temperature following pseudo first-order kinetics. The rate constant in the SPD solution was much higher than in the arginine solution. In other words, the degradation half-lives of omeprazole at 30°C, for example, was 148 and 76 hr in arginine and SPD solutions respectively. The initial pH of the solution containing 100µg/ml of arginine or SPD was 9.7 or 8.7, respectively. Since omeprazole is more stable as the pH of its solution becomes more alkaline, the longer half-life of omeprazole in arginine solution could be explained by the more alkaline characteristics of arginine than SPD in the solution. The activation energy necessary for the degradation reaction was almost identical in both solutions, indicating similar degradation mechanisms of omeprazole in the solutions. In conclusion, omeprazole was more stable in the presence of arginine than of SPD.

Keywords—Omeprazole, Degradation, Arginine, Sodium phosphate dibasic, Accelerated stability test

오메프라졸은 위장관벽세포에 존재하는 K^+H^+ APTase(프로톤 펌프)의 기능을 차단하여 위장관내에서 H^+ 의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성을 억제한다. 따라서 위산으로 인한 여러 가지 소화관 질환 즉, 위·십이지장궤양, Zollinger-Ellison 증후군 등의 질환을 치료하는 약물¹⁾로 알려져 있다. 또 오메프라졸은 지금까지 소화성 궤양의 치료제로 사용되어 온 항콜린제, H_2 -길항제, 가스트린 길항제 등에 비해 효과가 우수하다고 한다.

오메프라졸은 백색 분말상으로 물에 약간 녹고 알칼리성 물, 메탄올, 에탄올 및 염화메틸렌에 매우 잘 녹으며, pK_{a1} 이 3.97, pK_{a2} 가 8.8인 양성(兩性)화합물로서 산성수용액중에서 매우 빨리 분해되어 암자색 물질로 변화된다.²⁻⁴⁾ 예컨대 pH 4.0 이하에서 오메프라졸의 반감기는 10분 이하, pH 6.5에서는 18시간, pH 11.0에서는 300일로 pH에 따라 안정성이 매우 달라진다.⁵⁾ 또한 메탄올 등 유기용매중에서도 신속히 분해되며, 분말 상태로 보관할 때에도 습기와

† 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

온도의 영향을 받아 분해되어 쉽게 갈색 내지는 흑자색으로 변화된다.

이처럼 불안정한 오메프라졸을 안정화시키기 위한 방법으로는 인산일수소나트륨 등의 무기알칼리화제를 첨가하는 방법, 오메프라졸을 알칼리염으로 하는 방법 등이 알려져 있다. 본 연구에서는 오메프라졸의 안정화제로서 무기알칼리화제인 인산일수소나트륨(Na_2HPO_4)과 수용성 아미노산인 아르기닌을 선택하여 수용액중에서 두 안정화제가 오메프라졸의 수용액중에서 안정성에 미치는 영향을 가속시험을 통하여 비교하였다.

실험 방법

시약 및 시기

오메프라졸(한미약품, 서울), L-아르기닌과 무수인산일수소나트륨 (Junsei Chemical, ToKyo, Japan), HPLC용 아세토니트릴(E.Merck, Germany) 등을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Hitachi, L-6200 Detector, 2500 Integrator), 항온기(화인기계) 등을 사용하였다.

가속 안정성 시험

오메프라졸 200mg을 물에 녹여 최종농도가 200 $\mu\text{g/ml}$ 이 되도록 희석하여 HPLC법으로 오메프라졸의 잔존농도를 정량하였다.

오메프라졸 농도의 HPLC 분석

10, 20, 30 $\mu\text{g/ml}$ 농도의 오메프라졸 수용액에 대해 각각 3번씩 HPLC로 정량하여 검량선을 작성하였다. 그 HPLC 조건은 다음과 같았다. 칼럼 : C18 column (μ -Bondapak, 3.9 mm \times 30 cm, 10 μm particle size, Waters), 이동상 : 아세토니트릴과 pH 7.6 인산염 완충액의 혼합액 (34 : 66 V/V), 유속 : 1.0 ml/min, 감도 : 0.05 AUs, 검출 : UV 280 nm, 주입량 : 10 μl .

결과 및 고찰

오메프라졸의 정량

오메프라졸의 HPLC 정량성을 검토하기 위하여 오메프라졸 농도와 HPLC 크로마토그램의 피크 면적간의 검량선을 작성한 결과 Fig. 1과 같았다. 오메프라졸은 0-30 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도에서 직선성($r=0.99$

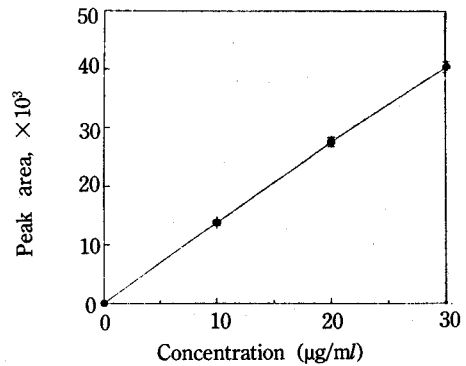


Figure 1—Calibration curve of omeprazole by HPLC (Mean \pm S.D. (n=3)).

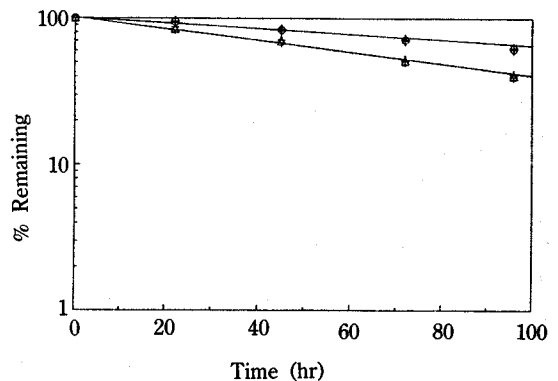


Figure 2—Degradation of omeprazole (200 $\mu\text{g/ml}$) in aqueous solution containing 100 $\mu\text{g/ml}$ of arginine (○) or anhydrous sodium phosphate dibasic (Δ) at 30 $^{\circ}\text{C}$ (Mean \pm S.D. (n=5)).

98)을 나타내었다.

잔존 오메프라졸 농도-시간 곡선에 미치는 온도와 안정화제의 영향

보관검체를 시험시작 후 90시간 까지 경시적으로 채취하여 HPLC로 잔존량을 측정하였다. 30 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 결과를 Fig. 2에, 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 결과를 Fig. 3에, 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 결과를 Fig. 4에 각각 나타내었다. Fig. 2-4에서 알 수 있듯이 오메프라졸은 수용액상에서 pseudo first-order 반응식에 따라 분해되는데 이는 Lagerstrom 등의 보고³⁾와 일치하는 결과이다. 각 온도에 있어서 아르기닌을 가한 경우가 인산일수소나트륨을 가한 경우보다 오메프라졸의 분해가 지연되는 현상을 관찰할 수 있었다. 또 수용액의 온도가 높아질수록 아르기닌의 경우나 인산일수소나트륨의

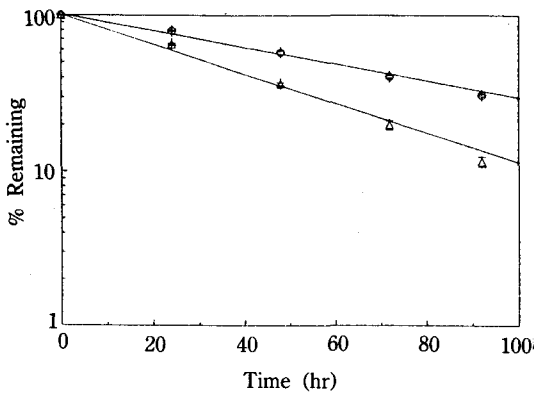


Figure 3—Degradation of omeprazole (200 µg/ml) in aqueous solution containing 100 µg/ml of arginine (○) or anhydrous sodium phosphate dibasic (△) at 40°C (Mean± S.D. (n=5)).

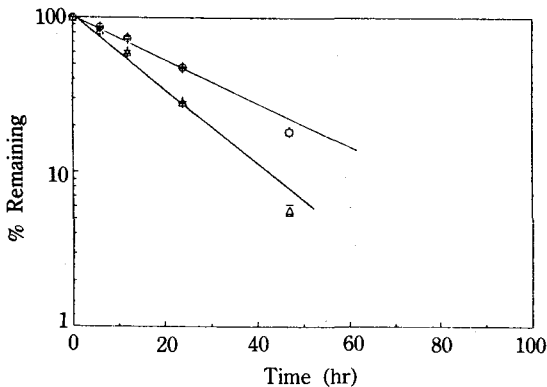


Figure 4—Degradation of omeprazole (200 µg/ml) in aqueous solution containing 100 µg/ml of arginine (○) or anhydrous sodium phosphate dibasic (△) at 50°C (Mean± S.D. (n=5)).

경우 모두 분해가 빨라져 분해가 온도에 의존함을 확인할 수 있었다.

Fig. 2-4의 직선의 기울기로부터 pseudo first-order 분해속도 상수 $K(\text{hr}^{-1})$ 를 계산하였다(Table I). 안정화제로서 아르기닌을 사용하였을 때가 인산일수소나트륨을 사용했을 때보다 유의성($p < 0.01$)있게 분해속도상수는 작고 $t_{1/2}$ 과 $T_{90\%}$ 가 길었다. 이 결과로부터 두 가지 안정화제 중에 인산일수소나트륨쪽에서 더 분해가 잘 됨을 알 수 있었다.

20°C 수용액중에서 오메프라졸의 안정성에 미치는 아르기닌 또는 인산일수소나트륨의 영향 예측

(1)식은 분해속도상수와 온도와의 관계를 설명하

Table I—First-order Degradation Rate Constants (k), Half lives ($t_{1/2}$) and Shelf-lives ($T_{90\%}$) of Omeprazole (200 µg/ml in Aqueous Solution Containing 100 µg/ml of arginine or Sodium Phosphate Dibasic* at 30, 40 and 50°C .

Stabilizer	Temp (°C)	$K(\text{hr}^{-1}) \times 10^2$	$t_{1/2}$ (hr)	$T_{90\%}$ (hr)
Arginine	30	0.468 ± 0.008	148.1 ± 0.4	22.5 ± 0.4
	40	1.240 ± 0.015	55.9 ± 0.7	8.5 ± 0.1
	50	3.435 ± 0.072	20.2 ± 0.4	3.1 ± 0.1
Sodium phosphate dibasic**	30	0.909 ± 0.020	76.3 ± 1.7	11.6 ± 0.3
	40	2.264 ± 0.025	30.6 ± 0.3	4.7 ± 0.1
	50	5.815 ± 0.125	11.9 ± 0.3	1.8 ± 0.1

(Mean± S.D. (n=5))

* As anhydrous sodium phosphate dibasic

**All the parameters are significantly different from those of arginine ($p < 0.01$).

는 Arrhenius식으로서 k 는 분해 속도상수, A 는 빈도인자, E_a 는 활성화에너지, R 은 기체상수, T 는 절대온도를 나타낸다. 각 온도에서의 분해양상을 식에 적용하여 (2)식에 따라 플로트한 결과를 Fig. 5에 나타내었다.

$$k = Ae^{-E_a/RT} \tag{1}$$

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303R} \frac{1}{T} \tag{2}$$

이 플로트에서 직선이 얻어지는 사실로부터 오메프라졸의 분해반응계는 단일상(homogeneous)임을 알 수 있었다. (2)식으로부터 E_a 를 구하면 아르기닌 첨가시 19.38 Kcal/mole, 인산일수소나트륨 첨가시 18.04 Kcal/mole 이었다. 이는 두 가지 안정화제가 각각 첨가되었을 때 오메프라졸의 분해기구에 차이를 나타내지 않는 것으로 생각된다. 이 플롯에서 직선이 얻어지는 사실로부터 이 직선을 외삽하여 표준온도인 20°C에서의 분해속도정수를 예측할 수 있었다.

즉, (2)식으로부터 20°C에서의 분해속도상수를 구해보면 아르기닌 첨가시 $0.153 \times 10^{-2} (\text{hr}^{-1})$, 인산일수소나트륨 첨가시 $0.322 \times 10^{-2} (\text{hr}^{-1})$ 로 아르기닌이 2배 이상 안정함을 알았다. 또 20°C에서의 $t_{1/2}$ 및 $T_{90\%}$ 의 예측치도 아르기닌을 첨가하였을 때가

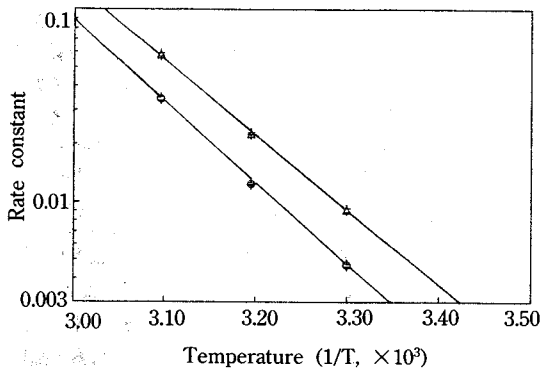


Figure 5—Arrhenius plot of degradation of omeprazole (200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) in aqueous solution containing 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of arginine (○) or anhydrous sodium phosphate dibasic (△) (Mean \pm S.D. (n=5)).

인산일수소나트륨을 가했을 때보다 2배 정도로($p < 0.01$) 길어졌다. 즉 이 결과는 안정화제로서 아르기닌을 사용하면 인산수소나트륨보다 분해속도가 억제되어 오메프라졸의 제제내 안정화 효율을 높일 수 있음을 보여준다.

일반적으로 오메프라졸의 수용액은 pH가 증가함에 따라 겉보기 분해속도상수는 계속 감소하여 안정해진다.⁵⁾ 아르기닌이 인산일수소나트륨보다 안정화효율이 좋은 이유는 두 안정화제가 용액중에 같은 농도로 포함되어 있을 때의 pH와 직접적으로 관계 있다고 생각된다. 인산일수소나트륨의 경우 수용액 100 ml에 10 mg 포함되면 pH는 8.7이 되며 여기에 오메프라졸이 20 mg 첨가되면 pH는 8.2가 된다. 그러나 아르기닌은 수용액에 인산일수소나트륨과 같은 양 존재하면 pH가 9.7인 것이 오메프라졸이 첨가되면 8.9로 변화한다. 즉, 아르기닌-오메프라졸 수용액(pH 8.9)이 인산일수소나트륨-오메프라졸 수용액(pH 8.2)보다 알칼리성이기 때문에 오메프라졸의 안정화를 향상시키는 것으로 생각된다. 또한 아르기닌은 인체에 유익한 필수 아미노산이라는 점도 무기알칼리화제와는 다른 특징이라고 생각된다.

결 론

오메프라졸을 제제화시킬 때 오메프라졸을 안정화시키기 위해 안정화제를 첨가하게 된다. 무기알칼리화제인 인산일수소나트륨을 가하였을 때와 수

Table II—Predicted Stability of Omeprazole at 20°C in Solutions Containing 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of Arginine or Sodium Phosphate Dibasic*

Stabilizer	K($\text{hr}^{-1} \times 10^2$ at 20°C)	$t_{1/2}$ (hr)	$T_{90\%}$ (hr)
Arginine	0.153 ± 0.025	452.25 ± 14.67	68.74 ± 2.23
Sodium phosphate dibasic**	0.322 ± 0.012	215.29 ± 7.95	32.72 ± 1.21

* As anhydrous sodium phosphate dibasic

** All the parameters are significantly different from those of arginine ($p < 0.01$).

용성 염기성 아미노산이 아르기닌을 가하였을 때에 안정화되는 효과를 서로 비교하였다. 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 오메프라졸 수용액에 각 안정화제를 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 되게 용해시킨 후 30, 40 및 50°C 에서 보존하는 가속시험을 실시하였을 때, 수용액에서 오메프라졸의 분해 양상은 pseudo first-order 과정임을 보였다. 또한 Arrhenius 식으로 구한 분해속도상수는 아르기닌이 인산일수소나트륨보다 모든 온도에서 유의성($p < 0.01$) 있게 낮은 값을 나타내었다. 따라서 이 결과들로부터 오메프라졸의 안정화제로서 인산일수소나트륨보다 아르기닌이 더 효율적임을 알 수 있었다. 아르기닌이 인산수소나트륨보다 오메프라졸을 더 안정화시키는 것은 아르기닌이 수용액의 pH를 인산수소나트륨보다 더 알칼리화시키기 때문으로 생각된다.

문 헌

- 1) Wallmark, B., The mechanism of action of omeprazole : a survey of its inhibitory action in vivo. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20** (Suppl. 108), 37 (1985).
- 2) Rackur, G., Bickel, M., Fehlhaber, H. W., Herling, A., Hitzel, V., Lang, H. J., Rosner, M. and Weyer, R. : 2-((2-Pyridylmethyl) sulfinyl) benzimidazole-acid sensitive suicide inhibitors of the proton transport system in the parietal cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **128**, 1 (1985).

- 3) Lagerstrom, P.O. and Persson, B.A. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, **309**, 347 (1984).
- 4) Persson, B.A., Lagerstrom, P.O. and Grudevik, I. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 71 (1985).
- 5) Pilbrant, A. and Cederberg, C. : Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**, 113 (1985).
- 6) 뢰브그렌, 쿠르트 잉그마르 공저 : 오메프라졸 경구 제형의 제조방법. 대한 민국 특허 공고 91-4579 (1991).